

= US-A-4347234

= FR-OS 2438449

MAZZUCCO

A61K 47/42 I

⑤ Int. Cl. 3 = Int. Cl. 2

Int. Cl. 2:

A 61 K 9/00

A 61 L 17/00

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



= GB 2062 777

= US 4294 013

(X)

D1

DE 28 43 963 A 1

⑪

Offenlegungsschrift

28 43 963

⑫

Aktenzeichen:

P 28 43 963.6

⑬

Anmeldetag:

9. 10. 78

⑭

Offenlegungstag:

24. 4. 80

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

⑤④

Bezeichnung:

Im Körper resorbierbare geformte Masse auf Basis von Kollagen und ihre Verwendung in der Medizin

⑦①

Anmelder:

Merck Patent GmbH, 600 Darmstadt

⑦②

Erfinder:

Braun, Dietrich, Prof. Dr., 6100 Darmstadt; Dingeldein, Elvira, Dr., 6072 Dreieich; Wahlig, Helmut, Dipl.-Biologe Dr., 6100 Darmstadt

⑤⑥

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE-AS 26 20 891

DE-OS 27 27 535

DE-OS 26 31 908

DE-OS 26 00 174

DE-OS 22 52 773

DE-OS 20 21 266

US 37 58 660

DE 28 43 963 A 1

DX ed

Pat 1-3, 6, 9, 13, 15

s. PBe 1, 2, 4, 18

S. 8, 12, 5-33

S. 11, 12, 6-

S. 12, 13, 24

S. 16, 17, 4-30

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

Patentansprüche

1. Im Körper resorbierbare geformte Masse auf Basis von Kollagen, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben Kollagen ein bioresorbierbares Bindemittel für Kollagen enthält.
5
2. Resorbierbare Masse nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen Wirkstoff enthält.
3. Resorbierbare Masse nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Calciumphosphat enthält.
10
4. Verfahren zur Formgebung von Kollagen, dadurch gekennzeichnet, daß man Kollagen und ein bioresorbierbares Bindemittel für Kollagen unter Einwirkung von Druck und/oder Wärme miteinander verarbeitet.
25
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zusätzlich einen Wirkstoff einarbeitet.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff zunächst mit dem Bindemittel verarbeitet und das Produkt anschließend mit Kollagen und gegebenenfalls weiterem Wirkstoff unter Einwirkung von Druck und/oder Wärme in die gewünschte Form bringt.
20
7. Verfahren nach den Ansprüchen 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man zusätzlich Calciumphosphat einarbeitet.
25

2843963

8. Verwendung der resorbierbaren Masse nach den Ansprüchen 1 bis 3 als chirurgisches Material.
9. Verwendung der resorbierbaren Masse nach den Ansprüchen 2 und 3 als Wirkstoffdepot.

3

2843963

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung

5. Oktober 1978

D a r m s t a d t

Im Körper resorbierbare geformte Masse
auf Basis von Kollagen und ihre Verwendung
in der Medizin

030017/0157

2843963

- 10 -
4
Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

5. Oktober 1978

5 Im Körper resorbierbare geformte Masse
auf Basis von Kollagen und ihre Verwendung
in der Medizin

10 Die Erfindung betrifft eine im Körper resorbierbare ge-
formte Masse auf Basis von Kollagen, ihre Herstellung
und ihre Verwendung in der Medizin, insbesondere als chi-
rurgisches Material und/oder als Wirkstoffdepot.

15 Es ist bekannt, in den Körper bioresorbierbare Materia-
lien wie Kollagen in gefriergetrockneter oder aufgeschäum-
ter Form einzuführen und damit z.B. Knochen- oder Gewebs-
Defekte auszufüllen. Derartige Implantate können zur Blut-
stillung dienen, aber auch zur Induktion von Granulations-
gewebe herangezogen werden; sie haben jedoch den Nachteil,
daß sie relativ locker aufgebaut sind und deshalb bei Feuch-
tigkeitsaufnahme verhältnismäßig schnell ihre Form verlie-
ren. So bleibt dem körpereigenen Gewebe kaum Zeit, in aus-
reichendem Maße nachzuwachsen. Es war deshalb wünschens-
wert, ähnliche Materialien zu entwickeln, die die Vorteile
20 der bekannten Kollagenverarbeitungen aufweisen, zugleich aber
eine stabilere Konsistenz haben und deshalb weniger schnell
ihre Form verlieren.

25 Es ist auch bekannt, daß Wirkstoffe wie Antibiotika in be-
stimmte Kunststoffe, wie z.B. Polymethacrylate und/oder
Polyacrylate, eingebettet werden können und aus diesen

030017/0157

nicht-resorbierbaren Trägern bei Implantationen in den Körper protrahiert freigesetzt werden. Solche wirkstoffhaltigen Kunststoffe sind z.B. als Kugeln im Handel, die nahe
5 der zu behandelnden Knochen- oder Weichteilinfektion implantiert werden und an Ort und Stelle für eine ausreichend hohe Wirkstoffkonzentration sorgen können. Diese neue Therapie hat sich bei verschiedenen Infektionen im Körper gut bewährt, hat jedoch den Nachteil, daß die Kugeln in bestimmten Fällen nicht im Organismus belassen werden können; sie müssen viel-
10 mehr nach einiger Zeit entfernt werden, was eine erneute chirurgische Intervention bedeutet und damit ein erneutes Infektionsrisiko. Deshalb war erstrebenswert, dieses Therapieprinzip so abzuwandeln, daß die spätere Entfernung der Kugeln unterbleiben kann.

15 Aus der DE-PS 12 93 396 ist auch die Verwendung von Polyhydroxyessigsäureester zur Herstellung von antibiotikahaltigen resorbierbaren chirurgischen Nahtmaterialien, Röhren und Folien bekannt. In der DE-OS 20 51 850 sind ferner pharmazeutische Zubereitungen beschrieben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie einen Wirkstoff in Kombination mit
20 einem Polylactid oder einem Copolymeren aus Lactid- und Glykolideinheiten enthalten.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Kollagen zu einer formbaren Masse zu verarbeiten, die resorbierbar ist. Eine
25 weitere Aufgabe war, ein vom Körper verträgliches Mittel auf Basis von formbarem Kollagen zur Verfügung zu stellen, das sich als chirurgisches Material oder als implantierbares Wirkstoffdepot mit protrahierter Wirkstofffreigabe eignet. Schließlich war die Aufgabe, ein Herstellungsverfahren für
30 ein solches Mittel bereitzustellen, das wirtschaftlich vertretbar mit bequem und preiswert zugänglichen Ausgangsmaterialien arbeitet.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß eine im Körper resorbierbare geformte Masse auf der Basis von

Kollagen zur Verfügung gestellt wird, die sich bei überraschend niederen Temperaturen verarbeiten läßt. Diese Masse kann zusätzlich einen Wirkstoff und außerdem auch Calciumphosphat enthalten.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist somit eine im Körper resorbierbare geformte Masse auf Basis von Kollagen, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie neben Kollagen ein bioresorbierbares Bindemittel für Kollagen enthält. Gegenstand der Erfindung ist ferner diese resorbierbare Masse, die zusätzlich einen Wirkstoff enthält, insbesondere ein Antibiotikum,
10 und/oder Calciumphosphat.

- Der Gegenstand der Erfindung umfaßt auch ein Verfahren zur Formgebung von Kollagen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Kollagen und ein bioresorbierbares Bindemittel für
15 Kollagen unter Einwirkung von Druck und/oder Wärme miteinander verarbeitet, wobei zusätzlich ein Wirkstoff und/oder Calciumphosphat eingearbeitet werden können.

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der resorbierbaren, gegebenenfalls Calciumphosphat enthaltenden
20 Masse als chirurgisches Material. Gegenstand der Erfindung ist schließlich auch die Verwendung einer zusätzlich einen Wirkstoff enthaltenden Masse der Erfindung als Wirkstoffdepot.

- Bevorzugte Zubereitungen der Erfindung sind solche geformte Massen auf Basis von Kollagen, die als bioresorbierbares Bindemittel ein Copolymerisat aus Milchsäure- und Glykolsäureeinheiten enthalten, insbesondere ein solches, in dem
25 10 - 30 Mol-% Glykolsäureeinheiten enthalten sind. Hervorgehoben seien auch solche Zubereitungen, die als Bindemittel
30 ein aus Kollagen durch Hydrolyse hergestelltes Protein mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 2500 - 4000 enthalten. Bevorzugt sind schließlich solche Zubereitungen, die als Wirkstoffdepot dienen und die als Wirkstoff Gentamycin enthalten.

- Das bei Feuchtigkeitseinfluß nicht formstabile Kollagen wird durch das bioresorbierbare Bindemittel der Erfindung in eine geformte Masse, d. h. in eine dauerhafte Form gebracht, ohne bei diesem Vorgang chemisch angegriffen bzw. verändert zu werden. "Formgebung" bedeutet hier, daß die als Ausgangsmaterial dienende Mischung von Kollagen und Bindemittel unter Einwirkung von Druck und/oder Wärme manuell oder durch die aus der Kunststoffverarbeitung bekannten Techniken wie das Spritzgußverfahren zu einer gewünschten Form verarbeitet wird. Für die Formgebung mit den erfindungsgemäßen Bindemitteln sind überraschenderweise verhältnismäßig niedere Temperaturen erforderlich, die so eingestellt werden können, daß eine größere Reihe verschiedener Wirkstoffe unzersetzt in die Masse eingearbeitet werden kann. Das gilt insbesondere für die Zubereitung, in denen das Bindemittel aus Polymeren bzw. Copolymeren aus Lactid und/oder Glykolid-Einheiten besteht oder insbesondere aus Protein, das durch Abbau von Kollagen gewonnen wurde. Dadurch wird eine schonende Verarbeitung des Wirkstoffes ermöglicht.
- 20 Wider Erwarten wird durch die Formgebung der erfindungsgemäßen Zubereitung ein ziemlich hartes und mechanisch stabiles Material gewonnen, und zwar auch, wenn der Bindemittelgehalt der Masse relativ gering ist und z.B. nur 3 - 10 Gew.-% beträgt.
- 25 Die erfindungsgemäße Zubereitung kann je nach beabsichtigtem Verwendungszweck in verschiedene Formen gebracht werden. So eignen sich größere Formkörper, die bei der Operation durch Schneiden bzw. Schlagen jeweils in die gewünschte Form gebracht werden. Auch Röhren, Stränge, Folien oder
- 30 Tabletten in verschiedenen Größen sind z.B. als Formen zweckmäßig. Besonders bevorzugt sind kugelförmige Formkörper verschiedener Abmessungen, z.B. Kugeln mit einem Durchmesser zwischen 0,5 und 10 mm, bevorzugt zwischen 2 und 7 mm. Bevorzugt sind auch Granulate mit einem
- 35 Durchmesser zwischen 0,1 und 5, bevorzugt zwischen 0,5 und 2 mm.

Als Form für die erfindungsgemäße Zubereitung eignet sich auch ein Puder, das z.B. durch übliche Zerkleinerung grösserer Formteile, gegebenenfalls unter Zumischung üblicher Zutaten wie Talk oder Stärke, hergestellt werden kann.

- 5 Ist in der erfindungsgemäßen Zubereitung ein Wirkstoff zugegen, so wird er nach Implantation der erfindungsgemäßen Masse im Körper überraschenderweise sehr günstig freigesetzt. Während die Freisetzung aus herkömmlichem (z.B. durch Lyophilisierung hergestellten) Kollagen relativ
- 10 schnell erfolgt, läßt sich der Wirkstoff aus der erfindungsgemäßen Zubereitung protrahiert, d.h. über einen gewünschten Zeitraum hinweg, in den notwendigen Konzentrationen freisetzen. Der Wirkstoff wird dabei stetig und langsam abgegeben, ohne daß durch das Implantat hervorgerufene zellschädigende Nebenwirkungen beobachtet werden konnten. In vitro-Versuche mit den bevorzugten Zubereitungen der Erfindung, die als Bindemittel ein Copolymeres aus Lactid- und Glykolideinheiten und als Wirkstoff Gentamycinsulfat enthalten, haben z.B. gezeigt, daß das
- 15 Antibiotikum in anfangs sehr hohen, dann langsam abnehmenden Konzentrationen freigesetzt wird. Dabei kann die Menge des Antibiotikums und die Zeitdauer der Freisetzung durch Variation der Komponente und durch die Verarbeitungsbedingungen bei der Herstellung der Zubereitung gesteuert werden. Die anzuwendenden Verfahrensbedingungen sind dem Fachmann geläufig und die gewünschten Eigenschaften der Verfahrensendprodukte sind nach Standardmethoden überprüfbar.

- 30 Ein Zusatz eines gewissen Prozentsatzes an Calciumphosphat, insbesondere von Tricalciumphosphat, gestattet eine besonders gleichmäßige Freigabe des Wirkstoffes und ist deshalb vorteilhaft, zumal Calciumphosphat zusätzlich das Knochenwachstum anregt.

- 35 Als Bindemittel für das Kollagen eignen sich grundsätzlich alle Polymeren, die bioresorbierbar sind, d.h. im Körper ab-

gebaut bzw. resorbiert werden. Insbesondere eignen sich Polymeren von Glykolsäure und Milchsäure sowie deren Copolymeren in verschiedenen Gewichtsverhältnissen der Monomereinheiten. Insbesondere eignen sich Lactid/Glykolid-Copolymere mit einem Glykolidgehalt zwischen 5 und 40 Mol-%, vorzugsweise von etwa 10 - 30 Mol-%. Geeignet sind ferner z.B. auch Copolymere aus α -Hydroxybuttersäure- und Glykolsäureeinheiten mit einem Glykolsäuregehalt von 25 - 70 Mol-% und entsprechende Copolymere von α -Hydroxybuttersäure- und Milchsäureeinheiten mit einem Milchsäuregehalt von 40 - 85 Mol-%. Auch Copolymere mit einem Gehalt von 40 - 70 Mol-% Glykolsäure, 1 - 15 Mol-% α -Hydroxybuttersäure und einem restlichen Anteil an Milchsäure sind geeignet.

Ganz allgemein eignen sich alle Homo- und Copolymeren von α -Hydroxyfettsäuren mit 2 - 16 C-Atomen, soweit diese un-
toxisch und noch im Körper resorbierbar sind, so z.B. Co- und gegebenenfalls Homopolymere von Glykolsäure, Milchsäure, α -Hydroxybuttersäure, α -Hydroxyisobuttersäure, α -Hydroxyvaleriansäure, α -Hydroxyisovaleriansäure, α -Hydroxycaprinsäure, α -Hydroxy- α -äthylbuttersäure, α -Hydroxyisocaprinsäure, α -Hydroxy- β -methylvaleriansäure, α -Hydroxyheptansäure, α -Hydroxyoctansäure, α -Hydroxydecansäure, α -Hydroxymyristinsäure, α -Hydroxystearinsäure und α -Hydroxylignocerinsäure. Die α -Hydroxyfettsäuren können ganz oder teilweise in optisch aktiven Formen (z.B. D- und L-Form) oder in optisch inaktiver (DL- oder racemischer) Form vorliegen, so die Milchsäure als D-, L- oder DL-Milchsäure. Das Mengenverhältnis zwischen den Monomereinheiten im Copolymeren kann in gewissen Grenzen schwanken, jedoch werden höhere α -Hydroxycarbonsäuren enthaltende Copolymere in der Regel schwerer resorbiert als niedrigere α -Hydroxyfettsäuren enthaltende Polymere. So bestehen Copolymere aus α -Hydroxyvaleriansäure und Glykolsäure z.B. hauptsächlich aus Einheiten der Glykolsäure, z.B. aus 90 Gew.-% Glykolsäure und 10 % α -Hydroxyvaleriansäure. Ähnliches gilt auch für Copolymeren mit den übrigen genannten α -Hydroxyfettsäuren.

den anders zusammengesetzten resorbierbaren Bindemitteln seien solche hervorgehoben, die sich von Polyaminosäuren mit einem Molekulargewicht zwischen etwa 2000 und 8000 ableiten, wobei das Molekulargewicht jedoch diese Grenzen nach oben oder unten überschreiten kann. Bevorzugt sind darunter hydrolytisch hergestellte Abbauprodukte von Kollagen oder auch von Elastin und ähnlichen Proteinen, die ein Molekulargewicht von etwa 2500 - 4000, bevorzugt von etwa 3000 besitzen. Brauchbar sind auch resorbierbare, künstlich hergestellte Polyaminosäuren mit etwa gleichem Molekulargewicht, z.B. aus Prolin, Hydroxyprolin und/oder Glycineinheiten. Jedoch ist es auch möglich, andere Polymere und Copolymere aus Alanin-, Lysin-, Glycin-, Valin-, Leucin-, Isoleucin-, Phenylalanin-, Serin-, Threonin-, Cystein-, Methionin-, Asparagin-, Glutamin-, Arginin-, Histidin-, Prolin-, Hydroxyprolin- und/oder anderen Aminosäure-Einheiten zu verwenden.

In der erfindungsgemäßen resorbierbaren Masse kann das Verhältnis zwischen Kollagen und den Bindemitteln in weiten Bereichen variiert werden. Bevorzugt sind jedoch solche Zubereitungen, in denen der Anteil des Bindemittels 1 - 25, vorzugsweise 3 - 10 und insbesondere etwa 5 Gew.-% beträgt. Besonders bevorzugt sind diejenigen Zubereitungen, in denen möglichst wenig Bindemittel enthalten ist, die aber trotzdem noch formbar sind.

Auch solche Zubereitungen sind bevorzugt, die bei möglichst niedriger Temperatur in Form gebracht werden können, so z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 200°C, vorzugsweise zwischen 70°C und 110°C.

Insbesondere bevorzugt sind Zubereitungen aus etwa 90 - 96 Gew.-% Kollagen und etwa 10 - 4 Gew.-% hydrolysiertem Kollagen (Proteinpulver mit einem Molekulargewicht von etwa 3000), die unter bestimmten Bedingungen bereits bei Temperaturen zwischen 80 - 100°C verformt werden können.

Ganz allgemein sind unter den erfindungsgemäßen Zubereitungen auch solche bevorzugt, in denen das Bindemittel eine reduzierte spezifische Viskosität (Verhältnis zwischen spezifischer Viskosität und Konzentration) zwischen 10 und 5 450, vorzugsweise von über 30 cm³/g besitzt.

Der Ausdruck "Wirkstoff" wird in einem sehr breiten Sinne gebraucht und umfaßt alle Artikel, die auf parenteralem Wege für die Heilung, Linderung, Behandlung und/oder Verhinderung von Gesundheitsstörungen bei Mensch und Tier vorgesehen sind oder die eine Funktion des Körpers von Mensch 10 oder Tier zu beeinflussen vermögen.

Vor allem sind antibakterielle Wirkstoffe verschiedener Art, insbesondere Antibiotika, zu nennen. Diese sollen gegenüber der resorbierbaren Masse der Erfindung und insbesondere 15 ihren einzelnen Bestandteilen gegenüber stabil sein, insbesondere chemisch stabil. Ihr Wirkungsspektrum soll grampositive oder gramnegative Erreger oder vorzugsweise beide Gruppen umfassen. Möglichst sollen die Wirkstoffe bei den Erregern keine oder nur eine verzögerte 20 Resistenz hervorrufen. Unter den antibakteriellen Wirkstoffen seien folgende Antibiotika beispielsweise herausgegriffen:

Aminoglykosid-Antibiotika wie Amikacin, Butirosin, Didesoxykanamycin B (DKB), Fortimycin, Gentamycin, Kanamycin, 25 Lividomycin, Neomycin, Netilmicin, Ribostamycin, Sagamycine, Seldomycine und deren Epimere, Sisomicin, Sorbistin, Tobramycin; Chloramphenicol und -Derivate wie Thiamphenicol; Erythromycine; Lacton-Antibiotika wie Novobiocin; Leucomycine wie Josamycin, Maridomycin, Midecamycin, Spiramycin; Lincomycine wie Clindamycin, Lincomycin; Makro- 30 lide wie Rosamicin; Penicilline wie Amoxicillin, Ampicillin, Azlocillin-Natrium, Dicloxacillin-Natrium, Furoxaccillin, Mecillinam, Piperacillin; Peptid-Antibiotika wie Bacitracin, Colistimethat-Natrium, Gramicidin, Polymyxine; 35 Rifamycine wie Rifampicin, Rifamycin; Steroidantibiotika

wie Fusidinsäure; Trimethoprim; Streptomycine; Tetracycline wie Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin; Cephalosporine wie Cefalothin, Cefamandol, Cefazedon, Cefazolin, Cefoxitin, Cefuroxim; sowie sonstige Antibiotika, z.B. Cycloserin, 5 Fosfomycin, Vancomycin. Die Aminoglykosid-Antibiotika, insbesondere Gentamycin, sind dabei wegen ihres breiten antibakteriellen Spektrums und ihrer Wärmestabilität besonders geeignet.

Es ist auch möglich, zwei oder mehrere dieser Antibiotika 10 miteinander zu kombinieren, z.B. Gentamycin mit Clindamycin; auch Kombinationen dieser Antibiotika mit anderen Wirkstoffen, z.B. mit Antiseptika, sind geeignet.

Weitere geeignete antibakterielle Wirkstoffe sind z.B. Sulfonamide (wie Sulfadiazin) sowie Tuberculose- und 15 Lepramittel (wie Aminosalicylsäure oder Sulfone).

Bevorzugt sind auch Wirkstoffe anderer Indikationen, z.B. Antiseptika (wie Bromchlorophen, Hexetidin, Buclosamid, Salicylsäure, Cer-nitrat, Chlorhexidin, 5-Chlor-8-hydroxychinolin, Kupfer-8-hydroxy-chinolat, Acridinorange, Undecensäure, 20 Undecoyliumchlorid, Silbersalze wie Silber-sulfadiazin, Mafenid, Nitrofurazon, Cloflucarban, Tribromsalan, Taurolin, Noxythiolin), ferner Entzündungshemmer (wie Salicylate, Phenylbutazone, Indomethacin, Ibuprofen, p-Aminophenolderivate [z.B. Acetaminophen], Pyrazolone, Hydrocortisonpalmitat) 25 sowie Cytostatika (wie Fluorouracil, Vinblastin, Doxorubicin, Prednison).

Die Menge des zuzusetzenden Wirkstoffs kann in weiten Bereichen variiert werden und hängt im wesentlichen von seiner Aktivität ab. Im allgemeinen liegt die Menge des Wirkstoffes zwischen etwa 0,2 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise bei 30 etwa 2 - 10 Gew.-%, bezogen auf die bioresorbierbare Masse.

Für Gentamycin haben sich z.B. Zusätze zwischen 1 und 4 Gew.-% als besonders günstig erwiesen (berechnet auf Basis der Gentamycinbase). Die übrigen Wirkstoffe werden vorzugsweise in Mengen beigemischt, die ihrer Aktivität adäquat sind. Dabei können auch Wirkstoffgemische gewählt werden.

Erfindungsgemäß können die resorbierbaren Zubereitungen auch einen Zusatz von Calciumphosphat, insbesondere von Tricalciumphosphat, enthalten. Dieses kann in einer Menge zwischen 0,1 und 40 Gew.-% zugegen sein. Bevorzugt sind Calciumphosphat-Gehalte von etwa 1 - 25 und insbesondere 5 - etwa 20 Gew.-%. Besonders geeignet ist z.B. ein gefälltes kristallines Calciumphosphatmaterial, dessen Teilchen bis etwa 1 mm groß sein können. Bevorzugt sind Teilchendurchmesser zwischen 0,02 und 0,25 mm. Auch amorphes, geschmolzenes, glasförmiges und/oder gesinter-tes Calciumphosphat etwa gleicher Teilchengröße ist verwendbar. Das Calciumphosphat, insbesondere Tricalciumphosphat, ist als ein bioaktivierender Zusatz zu verstehen; es regt bekanntlich das Knochenwachstum an und hat erstaunlicherweise eine günstige Wirkung auf die protrahier-te Wirkstofffreisetzung. Calciumphosphatzusätze sind vor allem bei solchen Zubereitungen der Erfindung zweckmäßig, die als chirurgisches Material bei der Knochenheilung und -ergänzung dienen sollen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung können Kollagen und das bioresorbierbare Bindemittel für Kollagen auf verschiedene Weise miteinander verarbeitet werden. Im einfachsten Fall werden diese Stoffe direkt miteinander gemischt und dann verarbeitet. Soll Calciumphosphat zugegen sein, so läßt sich auch hier nach dem selben Verfahren arbeiten, was aus wirtschaftlichen Gründen an sich bevorzugt ist. Jedoch kann man zur besseren Einbettung des Calciumphosphats dieses auch zunächst mit dem Bindemittel verarbeiten und die erhaltene Vormischung dann mit dem Kollagen zusammenpressen und/oder -sintern.

- Für die Herstellung einer wirkstoffhaltigen Zubereitung der Erfindung stehen zahlreiche Möglichkeiten zur Verfügung. Das Verarbeiten einer zuvor hergestellten Mischung aller Komponenten ist an sich bevorzugt. Zur Durchführung dieses Verfahrens werden z.B. Kollagen, das Bindemittel, der Wirkstoff sowie gegebenenfalls Calciumphosphat sorgfältig miteinander vermischt und homogenisiert, und das erhaltene Pulver wird dann unter Einwirkung von Druck und/oder Wärme geschmolzen und/oder gesintert.
- 5
- 10 Dabei können die Temperaturen - abhängig von der Wärmestabilität des Wirkstoffes und/oder des Bindemittels - in weiten Grenzen variiert werden, z.B. zwischen Raumtemperatur und 200°C. Soll das Bindemittel z.B. aus Copolymeren aus Glykolsäure- und Milchsäure-Einheiten bestehen, dann sind
- 15 Temperaturen zwischen etwa 130 und 170° bevorzugt. Wird dagegen ein Proteinmaterial, z.B. aus hydrolysiertem Kollagen, als Bindemittel verwandt, dann sind niedrigere Temperaturen, z.B. zwischen 40 und 90°C, vorzugsweise zwischen 60 und 85°C, vorteilhaft, doch kann selbstverständlich auch
- 20 bei höheren Temperaturen gearbeitet werden, falls es aus technischen Gründen erforderlich ist.

- Die Verarbeitung der Komponenten kann auch so erfolgen, daß der Wirkstoff - mit oder ohne Calciumphosphat - zunächst mit dem Bindemittel (z.B. dem Copolymeren aus Glykolsäure- und
- 25 Milchsäure-Einheiten) verschmolzen, gesintert oder verpreßt wird, worauf die entstandene, relativ wirkstoffreiche Vormischung abgekühlt und z.B. durch Mahlen zerkleinert wird. Erst dann folgt das Zusammengeben mit Kollagen und gegebenenfalls weiterem Wirkstoff und die endgültige Verarbeitung unter Einwirkung von Druck und/oder Wärme. Erfindungsgemäße Zubereitungen, die nach diesem Verfahren hergestellt werden, weisen häufig eine bessere und gleichmäßigere Wirkstofffreigabe auf und sind deshalb gegenüber
- 30 den nach dem einfachen Mischverfahren hergestellten zuweilen bevorzugt.
- 35

Bei der Zubereitung der Vormischungen kann ggf. bei niederen Temperaturen gearbeitet werden als bei der endgültigen Verformung, die unter den oben angegebenen Bedingungen erfolgen kann.

- 5 Bei Gegenwart von Calciumphosphat läßt sich dieses zusammen mit dem Wirkstoff zur Vormischung verarbeiten, oder es wird erst bei der endgültigen Formgebung beigemischt. Das zuerst genannte Verfahren hat den Vorteil, daß die Mischung des Wirkstoffs mit Calciumphosphat besonders innig
10 wird, woraus eine günstige protrahierte Wirkstofffreigabe bei Implantationen, z.B. in Knochen, resultiert.

- Die endgültige Formgebung der erfindungsgemäßen Verfahrensbestandteile kann nach allen konventionellen Verfahren der Kunststofftechnik durchgeführt werden, die unter Einwirkung
15 von Druck und/oder Wärme feste Formteile herzustellen erlauben. Sehr günstig ist z.B. die Preßtechnik, bei der Drucke von 300 - 1200, vorzugsweise von etwa 600 - 750 bar angewandt werden. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden nach dieser Methode mit Negativformen aus z.B. Metall in
20 die gewünschte Form gebracht. Eine Verarbeitung ist auch nach dem technisch sehr vorteilhaften Spritzgießverfahren möglich, mit dem zahlreiche verschiedene Formen ausgebildet werden können. Sehr geeignet ist auch das Extrusionsverfahren, das im Gegensatz zu den bisher genannten Verfahren
25 kontinuierlich arbeitet. Man erhält damit z.B. Stränge, Fasern, Rohre, Schläuche und Folien, die in beliebiger Weise nachträglich zerteilt bzw. zerkleinert werden können. Ein weiteres geeignetes Verfahren zur Formgebung ist das Schlagsinterverfahren, nach dem das zu formende Material kurz-
30 zeitig aufgeheizt und durch schlagartiges Zusammenpressen zusammengesintert wird. Die Sinterung erfolgt vielfach nur an der Oberfläche der Substanzkörner. Auf diese Weise liegen die Verarbeitungstemperaturen verhältnismäßig niedrig und erlauben eine weitgehende Schonung des einzubettenden

Wirkstoffes. Auch andere Verarbeitungstechniken sind anwendbar, z.B. das "kalte Zusammensintern" durch Ultraschall.

- 5 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können als Wirkstoffdepot oder als chirurgische Materialien verwandt werden, z.B. beim Einsatz von Knochenmaterial (allein oder in Verbindung mit Spongiosa), bei Knochenbrüchen oder -zertrümmerungen. Ein Gehalt an Calciumphosphat und insbesondere Tricalciumphosphat kann das Knochenwachstum anregen und
- 10 ist deshalb zweckmäßig, wenn auch nicht unbedingt erforderlich. Auch ein gewisser Antibiotikumgehalt ist zur Verhinderung von Infektionen günstig, z.B. von 1 - 5 Gew.-%. Als Formteile sind kleine Platten, Kugeln verschiedener Größe und Granulate bevorzugt.
- 15 Wirkstoffhaltige Zubereitungen der Erfindung sind auch bevorzugt als Wirkstoffdepot zu verwenden. Ist der Wirkstoff ein Antibiotikum, so eignet sich die Zubereitung z.B. zur Infektionsprophylaxe bei verschmutzten, ausgedehnteren Weichteilwunden oder bei Trümmerzonen offener Knochenbrüche,
- 20 wie sie etwa bei Unfällen häufig auftreten. Infizierte Wundhöhlen können mit diesen Mitteln gut abgedichtet und ausgefüllt werden. Damit wird es möglich, Wirkstoffe und insbesondere Antibiotika in Depotform lokal, d.h. unmittelbar an den infizierten oder gefährdeten Stellen anzu-
- 25 wenden.

- Vorteilhafterweise braucht die erfindungsgemäße Zubereitung bei dieser Ausführungsform im allgemeinen nur ein einziges Mal appliziert zu werden, da sie im Laufe der Zeit völlig resorbiert wird. Es ist deshalb nicht mehr erforderlich,
- 30 das Implantat nach Abheilung der Wunde zu entfernen.

Ein weiteres Anwendungsgebiet für die antibiotikahaltigen Zubereitungen der Erfindung ist die Knochenchirurgie, insbesondere die Behandlung von posttraumatischer Osteomyelitis. Das neue Mittel eignet sich - insbesondere bei einem Ge-
5 halt an Calciumphosphat und besonders Tricalciumphosphat - sehr gut für die Ausfüllung von osteomyelitischen Höhlen. Das sich neu bildende Gewebe kann dabei gleichzeitig mit der allmählichen Resorption des erfindungsgemäßen Implantats in dieses einsprossen, wobei es zu einem Heilungs-
10 prozeß wie in einem aseptischen Milieu kommt.

Das antibiotikahaltige neue Mittel eignet sich auch als aseptisches Lager für die Transplantation von Eigenspongiosa. Dazu wird z.B. ein antibiotikahaltiges Granulat der Erfindung mit Eigenspongiosa in die infizierte Knochen-
15 höhle eingebracht. Das hat gegenüber den bisher üblichen Methoden den Vorteil, daß es wegen der lokalen Gegenwart des Antibiotikums weniger leicht bzw. in geringerem Maße zu Infektionen kommt. Die Implantation muß deshalb nicht mehr, wie früher, ein oder mehrere Male wiederholt werden.
20 Der Verlust der nur in begrenztem Umfange zugänglichen Spongiosa läßt sich dadurch verringern.

Bei der Implantation wird die Wundhöhle im Knochen oder im Gewebe mit der erfindungsgemäßen Zubereitung sorgfältig ausgefüllt und auf diese Weise abgeschlossen. Dabei
25 kann entweder ein größeres Stück der erfindungsgemäßen Zubereitung genau an die Wunde angepaßt werden, oder man füllt kleiner dimensionierte Teilchen beziehungsweise Kugeln in die Höhle ein. Durch geeignete Dimensionierung der Partikel läßt sich dabei eine optima-
30 le Ausfüllung erreichen. Nach Applikation des antibiotikahaltigen Mittels der Erfindung versiegt die eitrige Sekretion bei der Behandlung der Osteomyelitis verhältnismäßig rasch. Mit der erfindungsgemäßen Zubereitung ausgefüllte Wundhöhlen zeigen nach einiger Zeit keine Entzündungszeichen mehr. Sofern Calciumphosphat zugegen ist,
35

kann dabei die Resorption leicht kontrolliert werden, da sich Calciumphosphatteilchen im Röntgenbild gut erkennen lassen.

- 5 Außer den antibiotikahaltigen Zubereitungen der Erfindung sind diejenigen Zubereitungen bevorzugt, in denen Antisep-
tika oder Entzündungshemmer zugegen sind. In allen diesen
Fällen lassen sich bei der Anwendung an spezifischen Stel-
len des Körpers relativ hohe Wirkstoffkonzentrationen er-
zielen. Diese lokale Wirkung ist in vielen Fällen er-
10 wünscht und stellt einen besonderen Vorteil der Erfindung
dar. Im übrigen erfolgt die Anwendung der wirkstoffhalti-
gen Zubereitungen der Erfindung in etwa gleicher Weise
wie die Anwendung der zum gleichen Zweck verwendeten vor-
bekannten Produkte.

Beispiel 1 (Tablette)

5 Eine Mischung aus 475 g feingemahlenem Kollagen, 25 g
eines Copolymeren aus 80 Mol-% L-Lactid und 20 Mol-%
Glykolid mit einer reduzierten spezifischen Viskosität
von 42 cm³/g und 10 g Gentamycinsulfat wird gut homoge-
nisiert. Die Mischung wird anschließend in einer ge-
heizten Presse bei 135 °C unter einem Druck von etwa
630 bar eine Minute lang in einer Metallnegativform zu
10 Tabletten mit einem Durchmesser von 1 cm und einer Höhe
von 2 mm verpreßt; jede Tablette enthält 93 Gew.-% Kol-
lagen, 5 Gew.-% Copolymeres und ca. 2 Gew.-% Gentamycin-
sulfat.

15 Gegebenenfalls kann eine Sterilisation, z.B. durch Be-
gasung mit Äthylenoxid oder Bestrahlung, angeschlossen
werden. Die Tabletten können zur Infektionsprophylaxe
bei Weichteilwunden oder Trümmerzonen bei offenen Knochen-
brüchen oder auch zur Füllung osteomyelitischer Höhlen
eingesetzt werden.

Beispiel 2 (Tablette)

20 Analog Beispiel 1 werden 425 g Kollagen und 25 g eines
Copolymeren aus 80 Mol-% L-Lactid und 20 Mol-% Glykolid
mit einer reduzierten spezifischen Viskosität von 42
cm³/g zu einem Plättchen (1 x 3 x 0,5 cm) verarbeitet.
Das Plättchen enthält 95 Gew.-% Kollagen und 5 Gew.-%
25 Copolymeres.

Beispiel 3 (Granulat)

30 Eine Mischung aus 375 g feingepulvertem Kollagen, 25 g
eines Copolymeren aus 70 Mol-% L-Lactid und 30 Mol-%
Glykolid mit einer reduzierten spezifischen Viskosität
von 53 cm³/g, 100 g feingepulvertem Tricalciumphosphat

und 10 g Gentamycinsulfat wird gut homogenisiert und anschließend in einem geheizten Extruder bei einer Masse-Temperatur von etwa 145 ° zu einem Strang von 1,5 mm Durchmesser geformt, der anschließend in 1 mm Abstand zu einem Granulat zerkleinert wird. Dieses enthält 74 Gew.-% Kollagen, 5 Gew.-% des Copolymeren, 19 Gew.-% Tricalciumphosphat und ca. 1,9 Gew.-% Gentamycinsulfat. Die zylinderförmigen Teilchen haben einen Durchmesser von etwa 1 mm und eine Länge von etwa 1,5 mm.

10 Gegebenenfalls kann analog Beispiel 1 sterilisiert werden.

Beispiel 4 (Plättchen)

Man erhitzt 25 g eines Copolymeren aus 80 Mol-% L-Lactid und 20 Mol-% Glykolid mit einer reduzierten spezifischen Viskosität von 60 cm³/g zusammen mit 10 g Gentamycinsulfat auf 135 - 145 °C, bis eine äußerlich homogen erscheinende Schmelze entsteht. Nach dem Abkühlen wird die erstarrte Schmelze feingepulvert und mit 475 g Kollagen vermischt. Diese Mischung wird bei einer Masse-Temperatur von etwa 165 °C mit einer Spritzgießmaschine zu Plättchen einer Größe von 1 x 2,5 x 0,4 cm ausgeformt. Die Plättchen enthalten 93 Gew.-% Kollagen, 5 Gew.-% des Copolymeren und ca. 1,9 Gew.-% Gentamycinsulfat.

Gegebenenfalls kann analog Beispiel 1 sterilisiert werden.

35 Beispiel 5 (Kugeln)

→ Eine Mischung aus 475 g Kollagen, 25 g eines hydrolysierten wasserlöslichen Kollagens (Proteinpulver) mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 3000 und 10 g Gentamycinsulfat wird analog Beispiel 1, jedoch bei 30 86 °C, zu Kugeln mit einem Durchmesser von etwa 7 mm

verpreßt. Die Kugeln enthalten 93 Gew.-% Kollagen, 5 Gew.-% hydrolysiertes Kollagen (Proteinpulver) und 2 Gew.-% Gentamycinsulfat.

Gegebenenfalls kann analog Beispiel 1 sterilisiert werden.

5 Beispiel 6 (Kugeln)

Eine Mischung von 25 g eines hydrolysierten wasserlöslichen Kollagens (Proteinpulver) mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 3000, 10 g Gentamycinsulfat und 100 g feingepulvertem Tricalciumphosphat wird bei
10 etwa 650 bar und 90 °C zwei Minuten lang gepreßt. Der Pressling wird anschließend gemahlen und das entstandene Pulver mit 375 g feingepulvertem Kollagen durchmischt. Das Gemisch wird schließlich 1 Minute lang bei etwa
15 etwa 650 bar und 85 °C zu Kugeln mit einem Durchmesser von etwa 6 mm gepreßt. Die Kugeln enthalten 74 Gew.-% Kollagen, 5 Gew.-% Proteinpulver, etwa 19 Gew.-% Tricalciumphosphat und etwa 1,9 Gew.-% Gentamycinsulfat.

Gegenenfalls kann analog Beispiel 1 sterilisiert werden.

Beispiel 7 (Kugeln)

20 Eine Mischung aus 475 g feingemahlenem Kollagen, 25 g eines Copolymeren aus 90 Mol-% L-Lactid und 10 Mol-% Glykolid mit einer reduzierten spezifischen Viskosität von 48 cm³/g und 15 g Gentamycinsulfat wird gut homogenisiert. Das erhaltene Pulver wird bei 150 °C unter ei-
25 nem Druck von etwa 600 bar während 2 Minuten in die gewünschte Form, vorzugsweise Kugeln von 7 - 10 mm Durchmesser oder Stäbchen von 1,5 cm Länge und 0,5 mm Durchmesser gesintert. Die geformten Teilchen enthalten 92 Gew.-% Kollagen, ca. 5 % Copolymeres und 2,9 % Gentamycin-
30 sulfat.

Gegebenenfalls kann analog Beispiel 1 sterilisiert werden.

Beispiel 8 (Granulat)

- 5 Eine Mischung von 450 g Kollagen, 50 g eines wasserlöslichen Proteinpulvers mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 4000 (hergestellt durch Hydrolyse von Kollagen) und 80 mg 9 α -Fluor-16-methylen-prednisolon-21-acetat wird in einem geheizten Extruder bei einer Masse-Temperatur von etwa 80 °C zu einem Strang von 1 mm Durchmesser geformt, der anschließend in Abständen von 0,9 mm zu einem Granulat zerkleinert wird.
- 10 Dieses enthält 89 Gew.-% Kollagen, etwa 9,4 Gew.-% Protein als Bindemittel und etwa 1,6 Gew.-% 9 α -Fluor-16-methylen-prednisolon-21-acetat und kann gegebenenfalls analog Beispiel 1 sterilisiert werden. Die Teilchengröße ist etwa 1 x 1 x 0,9 mm.

15 Beispiel 9 (Puder)

- 20 Eine Mischung von 450 g Kollagen, 50 g eines wasserlöslichen Proteinpulvers (Molekulargewicht etwa 3000, hergestellt durch Hydrolyse von Kollagen oder Elastin) und 120 mg 9 α -Fluor-16-methylen-prednisolon-21-acetat wird in einem geheizten Extruder bei einer Masse-Temperatur von etwa 80 °C zu einem Streifen von 1 cm Breite und 1 mm Höhe verformt und anschließend durch Schneiden und Mahlen zerkleinert. Das Produkt wird zusammen mit
- 25 50 g Maisstärke und 50 g Talk zu einem feinen Puder zermahlen, das insgesamt 72 Gew.-% Kollagen, 8,2 Gew.-% Proteinbinder, 2 Gew.-% 9 α -Fluor-16-methylen-prednisolon-21-acetat, 8,2 Gew.-% Maisstärke und 8,2 Gew.-% Talk enthält.

Gegebenenfalls kann analog Beispiel 1 sterilisiert werden.

Beispiel 10 (Kügelchen)

5 Eine Mischung von 450 g Kollagen, 25 g eines Copoly-
meren aus Glycin und Alanin mit einem Molekulargewicht
von etwa 3000 (jeweils 50 Mol-% der Monomeren) und 100
mg Gentamycinsulfat wird homogenisiert und in einer ge-
heizten Presse bei 195 ° unter einem Druck von etwa 700
bar 1 Minute in einer Negativform aus Metall zu Kugeln
mit einem Durchmesser von 3 mm verpreßt. Jede Kugeln ent-
10 hält 93 Gew.-% Kollagen, 5 Gew.-% Polyalaninglycin und
ca. 2 Gew.-% Gentamycinsulfat.

Gegebenenfalls kann analog Beispiel 1 sterilisiert werden.

Beispiel 11 (Tabletten, schlaggesintert)

15 Eine Mischung aus 475 g feingemahlenem Kollagen, 25 g
eines Copolymeren aus 70 Mol-% L-Lactid und 30 Mol-%
Glykolid mit einer reduzierten spezifischen Viskosität
von 80 cm³/g und 10 g Gentamycinsulfat wird gut homoge-
nisiert. Die Mischung wird anschließend in einer Schlag-
Sintervorrichtung (impact-sintering device) kurzzeitig
auf 150 °C aufgeheizt und durch schlagartiges Zusammen-
20 pressen zusammengesintert. Die durchschnittlichen Tempe-
raturen in den Partikeln liegen bei diesem Vorgang
bei etwa 50 - 60 °C. Es wird ca. 10 Sekunden gekühlt
und gegebenenfalls anschließend analog Beispiel 1 steri-
lisiert. Jede Tablette hat einen Durchmesser von 6 mm
25 und eine Höhe von 2,5 mm; sie enthält 93 Gew.-% Kollagen,
5 Gew.-% Copolymeres und ca. 2 Gew.-% Gentamycinsulfat.